Ein Beitrag

zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen

des Chinolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Gustav Wittigschlager
aus Erlangen.

Erlangen, 1890.
Druck der Univ.-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Ein Beitrag

zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen

des Chinolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Gustav Wittigschlager

aus Erlangen.

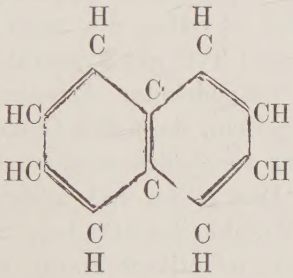
Erlangen, 1890.

Druck der Univ.-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.

Referent: Herr Professor Dr. Rosenthal.

Die Bestrebungen der Neuzeit, dem Arzneischatz sicher antiparasitär wirkende und dabei nicht giftige Mittel einzuverleiben, haben dazu geführt, auch mit dem Chinolin diesbezügliche Versuche anzustellen. Das Chinolin ist ein organischer Körper, und zwar ein Abkömmling des Benzols. Es gehört also zur Gruppe der aromatischen Verbindungen. Es ist nach der Formel C_9H_7N zusammengesetzt; die Constitution seines Moleküls kann als die eines aus je einem Benzol- und einem Pyridinring bestehenden Doppelrings



aufgefasst werden oder, was dasselbe ist, als diejenige eines Naphtalins, bei dem eine CH-Gruppe durch N ersetzt ist.

Die Wasserstoffatome können, wie beim Benzol, durch Halogene und einwertige Gruppen vertreten werden. Treten Methyl-, Aethyl- u. s. w. Gruppen für Wasserstoff ein, so entstehen die Homologen des Chinolins, von denen bereits eine ganze Anzahl dargestellt und näher studirt worden sind. Einige der Homologen z. B. das Chinaldin sind häufige Begleiter des Chinolins.

Die Chinolinbasen finden sich zugleich mit den Pyridinbasen im Knochenöl, zum Teil sind sie auch Bestandteile des Steinkohlenteers. Ferner erhält man sie durch Destillation von Alkaloiden (Chinin, Cinchonin, Strychnin) mit Ätzkali; synthetisch stellt man sie meist dar durch Erhitzen von Anilin mit Glycerin und Schwefelsäure. (Methode von Skraup).

Das reine Chinolin ist eine farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit, von eigentümlichem, characteristischem Geruch, von brennendem bitterem Geschmack und alkalischer Reaction; unter Lichteinfluss erleidet es allmählich zu einem kleinen Teil eine gewisse Zersetzung und dunkelt dabei nach, gleichwie viele aromatische Verbindungen. In den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich, in Wasser sehr wenig löslich. Sein specif. Gewicht bei mittlerer Temperatur ist 1,095. Mit 1 Aeq. der Mineralsäuren und der organischen Säuren bildet es Salze, die meist in Wasser leicht löslich sind und zum Teil gut krystallisiren.

Eine Reihe ausgedehnter Arbeiten haben es als unzweifelhaft dargethan, dass dem Chinolin sowohl antipyretische als auch vorzüglich antiparasitäre Eigenschaften zukommen. Das Mittel hat nacheinander bei den verschiedensten Krankheitszuständen, am meisten wohl gegen Krankheiten infectiöser Natur mit wechselndem Erfolge Anwendung gefunden, ja man glaubte eine Zeit lang in dem Chinolin einen Ersatz für das teuere Chinin gefunden zu haben, doch scheint es gerade den Erwartungen, welche man auf dasselbe als Antipyreticum gesetzt hatte, nicht in dem erhofften Maasse entsprochen zu haben. Sein Wert als Antisepticum ist wohl unbestritten. Die Absicht, die Indicationen für die therapeutische Verwertung des Chinolins weiter auszudehnen, liess es wünschenswert erscheinen, über die physiologischen Wirkungen dieses Mittels genauere Aufklärungen

zu erhalten. Zu dem Behufe wurden bereits vor zwei Jahren im hiesigen physiologischen Institut unter Leitung des Herrn Professor Rosenthal von Herrn Dr. Rieger Versuche in dieser Richtung ausgeführt, deren Resultate bereits veröffentlicht sind. Im Anschluss an diese Arbeit stellte ich mir nun die Aufgabe, Chinolin zu verfüttern und das Schicksal desselben im Tierkörper zu verfolgen, seinen Einfluss auf die Stickstoffausscheidung zu beobachten und schliesslich das Stoffwechselproduct dieser Base im Harne nachzuweisen.

Diese Beobachtungen und Ergebnisse verteilen sich auf folgende vier grösseren Versuchsreihen; in jeder einzelnen dieser Versuchsreihen wurde das Chinolin auf andere Weise verfüttert.

I. Versuchsreihe.

Application des Chinolins in Form einer wässerigen Lösung von Chinolinchlorhydrat mittels der Schlundsonde. Als Versuchstier diente ein Hund von etwa $4^1/_2$ kg Gewicht. Am Abend des 22. Januar erhielt dieser Hund das erste Mal fünf ccm einer 2% Lösung von Chinolinchlorhydrat = 0,1 gr. C_9H_7N. Gleich bei dieser ersten Gabe stellte sich als sehr störender Factor die ungemein heftige emetische Wirkung des Chinolins ein.

Ungefähr eine Stunde nämlich nach Verabreichung der Chinolindosis traten bei dem Hunde die heftigsten Brechbewegungen auf, welche längere Zeit anhielten. Während der drei folgenden Tage erhielt der Hund täglich 0,1—0,12 gr. Chinolin. Erst am vierten Tage fanden sich in der Harnschale 35 ccm Harn. Nachdem ich am nächsten Tage noch ungefähr 20 ccm Harn erhalten hatte, bestimmte ich in den vereinigten Portionen den Chlor- und Harnstoffgehalt und fand, dass der Harn einen Chlornatriumgehalt von 0,15 % und einen Harnstoff-

gehalt von 3,1 % hatte; die Gesamtchlornatriummenge betrug also 0,077 gr., der Gesamtharnstoffgehalt 1,55 gr.

Die analytischen Bestimmungen des Chlornatriums und des Harnstoffes sind sämtlich nach der Mohr'schen und nach der verbesserten Liebig'schen Methode ausgeführt. Ich benutzte zur NaCl-Titration eine Silberlösung mit 2,906 gr. $AgNO_3$ im Liter, von welcher mithin 1 ccm einem Milligr. NaCl entsprach. Die Quecksilberoxydnitratlösung war, wie üblich, so eingestellt, dass 1 ccm derselben 1 Centigr. Harnstoff ausfällte. Vor der Harnstofftitration wurden die Phosphate jedesmal mit Barytmischung niedergeschlagen und das Chlor durch die vorher ermittelte erforderliche Menge Silberlösung gebunden. Zur Beseitigung des Chlors verwendete ich jedoch nicht die zuvor erwähnte Silberlösung mit 2,906 gr. $AgNO_3$ im Liter, sondern, um den Harnbaryt nicht übermässig zu verdünnen, eine 10-fach stärkere Lösung; von dieser wurde der zehnte Teil desjenigen Volumens, das von der verdünnten Silberlösung bei der Titration nach Mohr gebraucht worden war, zu dem Harnbaryt zugesetzt. Den überschüssigen Baryt neutralisirte ich vorher, den Vorschriften Pflüger's folgend, mit verdünnter Salpetersäure.

Weiterhin untersuchte ich diese kleine Harnmenge probeweise auf Chinolin. Nach Behandlung mit Wasserdampf wurde das ammoniakalische Destillat mit Salzsäure neutralisirt und auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Der Rückstand erwies sich jedoch bei der weiteren Untersuchung lediglich als Chlorammonium; unverändertes Chinolin liess sich nicht nachweisen. Da, abgesehen von der Schwierigkeit, dem Hunde die Schlundsonde einzuführen, die heftige emetische Wirkung des Chinolins bei dieser Art der Verfütterung sich als sehr störend erweisen musste, indem es gleich, nachdem es

mit der Magenschleimhaut in Contact gebracht war, bei dem Hunde die heftigsten Brechbewegungen auslöste, wodurch das Chinolin wohl nicht selten zum grossen Teil verloren ging, ehe es resorbirt werden konnte, so wurde diese Applicationsmethode verlassen und versucht, das Chinolin durch hypodermatische Injection zur Resorption zu bringen.

II. Versuchsreihe.

Application des Chinolins in Form einer wässerigen Lösung von Chinolinchlorhydrat durch subcutane Einspritzung. Als Versuchstier diente der gleiche Hund wie bei der ersten Versuchsreihe. Am 1. II. spritzte ich diesem Tiere das erste Mal drei ccm einer 2 % Chinolinchlorhydratlösung, also 0,06 gr. C_9H_7N unter die Rückenhaut.

Am folgenden Tage injicirte ich ihm die gleiche Chinolindosis unter die seitliche Bauchhaut. Obwohl nun bei dieser Application des Chinolins das Mittel in keinerlei Contact mit der Magenschleimhaut kam, stellten sich trotzdem bei dem Hunde die heftigsten Brechbewegungen ein, und fortwährend quoll ihm dickflüssiger Schleim aus dem Munde. In der Harnschale fanden sich an diesem Tage 570 ccm Harn. Ich titrirte diese Harnmenge auf ihren Chlornatrium- und Harnstoffgehalt mit folgendem Resultat:

Der Chlornatriumgehalt stellte sich auf 0,73 %, während der Harnstoffgehalt 1,67 % betrug. Der Hund hatte also in den 570 ccm Harn 4,16 gr. Chlornatrium und 9,51 gr. Harnstoff ausgeschieden. Hierauf wurden an vier weiteren Tagen durchschnittlich 0,07 gr. Chinolin täglich subcutan injicirt. Regelmässige Untersuchungen über etwaige Schwankungen in der Stickstoffaus-

scheidung machte der Hund dadurch unmöglich, dass er vier bis fünf Tage lang den Harn zurückhielt und dadurch, dass er seine Futterration nicht immer vollständig frass und einige Male einen Teil des verzehrten Futters wieder ausbrach. Am vierten Tage fanden sich endlich in der Schale 310 ccm Harn. Die Analyse zeigte, dass der Harn 0,86 % Chlornatrium und 1,31 % Harnstoff enthielt, also in 310 ccm 2,66 gr. Chlornatrium und 4,06 gr. Harnstoff. An den vier nächstfolgenden Tagen wurde dem Tier kein Chinolin injicirt, weil das Allgemeinbefinden desselben erheblich alterirt schien.

Ich erhielt noch einmal 185 ccm Harn; die Titrationen ergaben 0,58 % Chlornatrium und 4,1 % Harnstoff, woraus sich für 185 ccm Harn ein Gesamtchlornatriumgehalt von 1,07 gr. und eine Gesamtharnstoffmenge von 7,58 gr. berechnet. Am 22. II. wurden die Harne der Periode der subcutanen Injection, nämlich vom 2. II. 570 ccm, vom 7. II. 310 ccm und vom 11. II. 185 ccm, zusammengebracht und ungefähr eine Stunde lang mit einem starken Wasserdampfstrom behandelt; das alkalisch reagirende Destillat wurde in Salzsäure aufgefangen und auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Die Untersuchung des Rückstandes auf unzersetztes Chinolin ergab zwar ein negatives Resultat, doch musste schon bei dieser Untersuchung auffallen, dass sich dem Rückstande ein eigentümlicher characteristischer Geruch mitgeteilt hatte, der wohl als von einem Umsetzungsproduct des Chinolins herrührend gedeutet werden konnte.

Da auch die Methode der subcutanen Application nicht den gewünschten Erfolg erhoffen liess, so wurde der Versuch gemacht, das Chinolin in Pillenform dem Hunde beizubringen. Die Pillen mussten jedoch wegen der schon öfter erwähnten starken emetischen Wirkung der Pillenbasis so hergestellt werden, dass sie unange-

griffen den Magen passirten und erst im Dünndarm zur Lösung und Resorption gelangten. Ich glaubte diesen Effect mittels eines Keratinüberzuges erreichen zu können. Das Keratin wird von Säuren nicht angegriffen, während es in Alkalien leicht löslich ist. Unter Zuhilfenahme dieses Körpers wurden die Pillen, oder besser wohl Boli, da sich das schliessliche Gewicht derselban auf 1,3 gr. stellte, folgendermaassen bereitet: 10 gr. Chinolinum purissimum wurden in einem genau tarirten Becherglas abgewogen und mit 7,5 ccm 25 % HCl versetzt. Aus diesem noch flüssigen (etwa 17 ccm) Chinolinchlorhydrat wurden nun nach Zugabe eines indifferenten Constituens fünfzig Pillen gemacht, so dass jede Pille 0,2 gr. Chinol. puriss. und 0,0375 gr. Chlorwasserstoff enthielt. Diese Pillen wurden dann aus dem oben genannten Grunde keratinirt.

III. Versuchsreihe.

Application des Chinolins als Chinolinchlorhydrat in Form von keratinirten Pillen. Als Versuchstier diente der gleiche Hund wie bei den ersten beiden Versuchsreihen. Am Abend des 11. II. erhielt der Hund das erste Mal eine keratinirte Chinolinpille mit 0,2 gr. C_9H_7N und an den beiden folgenden Tagen je eine weitere Pille. Erst am dritten Tage fand ich 80 ccm Harn. Die Titration desselben lieferte folgendes Resultat:

Chlornatriumgehalt = 0,51 %, Harnstoffgehalt = 1,5 %. In 80 ccm hatte das Tier also 0,408 gr. Chlornatrium und 1,2 gr. Harnstoff ausgeschieden. Da der Hund durch die fortgesetzte Chinolindarreichung sichtlich herabkam und bereits wenig mehr frass, so wurde mit der Pillenfütterung längere Zeit ausgesetzt. Bei den

bisherigen Versuchen hatte der Hund von dem vorgesetzten Futter — wahrscheinlich wohl deshalb, weil er durch das Chinolin den Appetit vollständig verlor — in der Regel nur wenig, an manchen Tagen fast gar nichts gefressen. Da es nun nicht zweckmässig erschien, Versuche am hungernden Tiere zu machen, so wurde, um den Hund auf Stickstoffgleichgewicht zu bringen und darin zu erhalten, für denselben eine tägliche, seinem Gewicht von $4^1/_2$ Kgr. entsprechende Normalfuttermenge in folgender Weise festgesetzt. Der Hund erhielt täglich um die Mittagszeit: 200 gr. bestes, gewiegtes, fettfreies Pferdemuskelfleisch, 17 gr. Pferdeölfett, 183 gr. Wasser und 1,5 gr. Kochsalz.

Nach einiger Zeit, als das Tier wiederhergestellt schien, wurde mit der Pillendarreichung wieder begonnen, und zwar erhielt der Hund an drei aufeinanderfolgenden Tagen je einen Bolus mit einem Gehalt von 0,2 gr. Chinolin. Am dritten Tage entleerte derselbe 640 ccm Harn. Bei der Analyse des letzteren fand ich 1,04 % Chlornatrium und 3,0 % Harnstoff; der Gesamtchlornatriumgehalt in 640 ccm Harn betrug demnach 6,65 gr., der Gesamtharnstoff 19,2 gr. Nach Verlauf zweier weiterer Tage enthielt das Sammelgefäss neuerdings 310 ccm Harn. Die Titration dieser Harmenge ergab 0,82 % Chlornatrium und 3,7 % Harnstoff, d. i. für 310 ccm berechnet 2,54 gr. Chlornatrium und 11,47 gr. Harnstoff.

Diese obenerwähnten beiden Harnmengen, nämlich 640 ccm + 310 ccm, brachte ich zusammen, um durch Behandlung mit Wasserdampf das möglicherweise darin vorhandene Chinolin daraus abzutrennen. Nach längerer Destillation neutralisirte ich das Destillat mittels HCl und brachte dasselbe auf dem Wasserbade zur Trockne. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol extrahirt und dann filtrirt. Der Alkohol des Filtrats wurde bei gelinder Wärme verjagt und der nunmehrige Rückstand

mit wenigen ccm absoluten Alkohols nochmals aufgenommen. Nach erneuter Filtration und nochmaliger Verdunstung des Alkohols auf dem Wasserbade wurde der Rückstand mit concentrirter Kalilauge betupft. Der characteristische Geruch des Chinolins trat jedoch bei der letzteren Operation nicht auf. Das Filtrat hatte also wohl unzersetztes Chinolin nicht enthalten; dagegen trat auch bei dieser Untersuchung der schon oben erwähnte aromatische Geruch sehr deutlich hervor.

Dem Hund waren in der Zwischenzeit weiterhin keratinirte Pillen verabreicht worden. In der Harnschale fanden sich 350 ccm Harn. Die Untersuchung desselben ergab, dass auf 10 ccm Harn 200 ccm $^1/_{10}$-Normal-Silberlösung erforderlich waren, um sämtliches Chlor auszufällen; der Chlornatriumgehalt stellte sich mithin auf 2,0 %! Der Harnstoffgehalt erwies sich gleichfalls ziemlich hoch, nämlich 3,8 %. In diesen 350 ccm Harn hatte demnach das Tier 7,0 gr. Chlornatrium und 13,3 gr. Harnstoff ausgeschieden. Am folgenden Tage erhielt ich von dem Hunde nur 142 ccm Harn. Der Verbrauch an $^1/_{10}$-Normal-Silberlösung stieg bei der Titration dieser Harnmenge für 10 ccm Harn auf 236,0 ccm, der Gehalt an Chlornatrium betrug also 2,36 %; diese Ziffer muss als eine selten hohe bezeichnet werden. Der Harnstoffgehalt betrug 2,02 %. Für 142 ccm Harn berechnet, ist die Gesamtchlornatriummenge 3,35 gr. und der Gesamtharnstoffgehalt 2,86 gr. Tags darauf entleerte der Hund 333 ccm Harn, in welchem die Titrationen 1,2 % NaCl und 3,1 % Harnstoff nachwiesen, d. h. im Ganzen 3,99 gr. Chlornatrium und 10,32 gr. Harnstoff.

Der Hund hatte jetzt an sechs aufeinanderfolgenden Tagen je eine Chinolinpille von bekanntem Gehalt (0,2 gr. Chinolin) und somit im Ganzen mehr als ein Gramm Chinolin erhalten. Es konnte daher erwartet werden,

dass, wenn die Base den Tierkörper überhaupt unverändert passirt, nunmehr eine nachweisbare Menge derselben im Harn vorhanden sein müsse. Ich destillirte daher die vereinigten Harnmengen, und zwar 350 ccm + 142 ccm + 333 ccm, fing das reichliche alkalisch reagirende Destillat in Salzsäure auf und brachte es auf dem Wasserbade zur Trockne. Der Rückstand wurde nach den für die Chinolin-Analyse maassgebenden, bereits oben gekennzeichneten Gesichtspunkten untersucht. Es zeigte sich jedoch auch diesmal, dass unzersetztes Chinolin nicht vorhanden war, während die Anschauung, dass das Chinolin als veränderter basischer Körper im Harne wieder erscheine, auch durch diese Untersuchung mehr und mehr gestützt wurde.

Die Application des Chinolins in Form von keratinirten Pillen hatte den erhofften Erfolg nicht gebracht, hauptsächlich wohl deshalb, weil der Keratinüberzug der Pillen nicht ganz zuverlässig war. Gelangte solch' eine ungenügend keratinirte Pille in den Magen des Versuchstieres, so wurde das Chinolin durch den Magensaft aus der Pille ausgelaugt, die ungemein heftige emetische Wirkung desselben trat in Thätigkeit, und nicht selten wurde auf diese Weise das Chinolin erbrochen, ehe es völlig resorbirt werden konnte. Da es für den Augenblick unmöglich war, Chinolinpillen von dem für eine Pille sehr beträchtlichen Gewicht von 1,3 gr. mit einem geeigneten Keratinüberzug, welcher dem saueren Magensafte keinerlei Angriffspunct bot, versehen zu lassen, so wurde auf einen anderen Modus der Chinolinapplication zurückgegriffen, welcher bei diesen Versuchen bereits einmal in Anwendung gekommen war, nämlich auf die subcutane Injection von Chinolinchlorhydrat. Während bei den früheren Injectionen nur 2 %-Chinolinchlorhydrat verwendet worden war, wurden bei der nun folgenden Versuchsreihe die hypodermatischen

Injectionen mit 8 %-Chinolinchlorhydrat gemacht. Als Versuchstiere dienten diesmal zwei Hunde: 1) Der gelbe Hund, welcher bereits in den drei vorausgegangenen Versuchsreihen mit Chinolin gefüttert worden war, und 2) ein neu eingestellter schwarzer Hund von $7^1/_2$ Kgr. Gewicht. Das genaue Gewicht der beiden Hunde betrug bei Beginn der nun folgenden Versuchsreihe:

Gelber Hund: 4165 gr.
Schwarzer Hund: 7765 gr.

Um die Versuchstiere auch während dieser Periode in annäherndem Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, bekamen dieselben täglich eine ihrem Körpergewicht entsprechende Normalfuttermenge. Dieselbe bestand für den kleineren gelben Hund aus 200 gr. fettfreiem Pferdemuskelfleisch, 15 gr. Schweinefett, 180 ccm Wasser und 1,8 gr. Kochsalz; für den grösseren schwarzen Hund aus 250 gr. Pferdefleisch, 20 gr. Schweinefett, 280 ccm Wasser und 2,8 gr. Kochsalz. Da es sich ferner gezeigt hatte, dass die Hunde Pferdefleisch in rohem Zustande auf die Dauer nicht gerne frassen, so wurde die Futtermenge nach Zusatz eines grösseren Wasserquantums gekocht, bis sich ein angenehmer Bouillongeruch einstellte. Das auf diese Weise präparirte Futter wurde von den Hunden immer gern gefressen.

IV. Versuchsreihe.

Application des Chinolins als Chinolinchlorhydrat durch subcutane Injection. Als Versuchstiere dienten die beiden oben näher bezeichneten Hunde. Am Abend des 29. III. erhielt der gelbe Hund zum ersten Mal links von der Wirbelsäule eine subcutane Injection von 2,5 ccm 8 %-Chinolinchlorhydrat = 0,2 gr. C_9H_7N. Am folgenden Tage injicirte ich ihm an der

gleichen Stelle nochmals dieselbe Menge Chinolin. Die Tags vorher verabreichte Futtermenge hatte er auf die Chinolininjection hin vollständig erbrochen. Ich wiederholte am folgenden Abend die Einspritzung von 0,2 gr. Chinolin. In der Harnschale fanden sich an diesem Tage nur 73 ccm Harn. Ich titrirte diese Harnmenge; sie enthielt bei 1,09 % NaCl und 4,6 % Harnstoff im Ganzen 0,79 gr. Chlornatrium und 3,35 gr. Harnstoff. Mit der Chinolindarreichung musste ich am folgenden Tage aussetzen, weil das Tier offenbar krank war; von dem vorgesetzten Futter berührte es nichts.

Es entleerte an dem gleichen Tage 160 ccm Harn. Bei der Analyse desselben fand ich 0,8 % NaCl und 4,6 % Harnstoff oder in dem Gesamtharn 1,26 gr. Chlornatrium und 7,36 gr. Harnstoff. Ich untersuchte diesen Harn auch auf Eiweiss, erhielt jedoch ein negatives Resultat. Am folgenden Tage schien es nicht ratsam, dem Hunde Chinolin zu injiciren; er war sehr matt, konnte sich kaum auf den Beinen halten und hatte den Appetit vollständig verloren. In der Harnschale fanden sich 471 ccm Harn. Die Titration ergab folgendes Resultat: 0,75 % Chlornatrium und 1,95 % Harnstoff, woraus für die Gesamtharnmenge folgt ein Gehalt von 3,53 gr. Chlornatrium und von 9,18 gr. Harnstoff. Tags darauf erhielt der Hund, weil sich sein Befinden über Nacht überraschend gebessert hatte, wiederum 0,2 gr. Chinolin eingespritzt. Etwa 400 ccm Harn, welche das Tier an diesem Tage entleert hatte, gingen mir leider durch Zerspringen des Kolbens verloren.

Nach der letzten Injection schien mir das Allgemeinbefinden des Hundes erheblich alterirt zu sein. Er frass mehrere Tage lang wenig oder nichts und lag apathisch in seinem Käfig. Die Pulsfrequenz betrug 102 Schläge in der Minute, der Charakter des Pulses selbst musste als ein äusserst arythmischer bezeichnet werden.

Die abendliche Temperatur, im Rectum gemessen, betrug 38,3 °. Sehr starker Schleim- und Speichelfluss stellten sich ein, die Pulsfrequenz stieg auf 132, die Abendtemperatur auf 38,6 °. Alle diese Erscheinungen schwanden vollständig, als ich mit der Chinolininjection einige Tage aussetzte; der Hund erholte sich merkwürdig gut, so dass ich mich entschloss, demselben neuerdings eine Spritze voll Chinolin zu geben; ich injicirte ihm 0,2 gr. C_9H_7N. Doch schon kurze Zeit nach der Einverleibung collabirte das Tier sehr stark, langandauerndes Erbrechen reichlicher Schleimmassen stellte sich ein, das Thermometer zeigte 39,3 ° und die Frequenz des sehr kleinen und unregelmässigen Pulses stieg bis auf 144 Schläge in der Minute. Von dem vorgesetzten Futter hatte der Hund nichts berührt. Trotz dieses Zustandes spritzte ich ihm am nächsten Tage nochmals 0,24 gr. Chinolin ein. Er reagirte auf diesen Eingriff mit nichtendenwollendem Erbrechen zähen Schleimes; die Temperatur, im Rectum gemessen, betrug um die Mittagszeit 38,4 °, während der fadenförmige Puls unzählbar war. Nicht selten wurde das Tier von einem starken Frost geschüttelt und zitterte am ganzen Körper. Als gleichfalls und sicher nicht unwesentlich mitwirkende Ursache dieser letzteren Anfälle entpuppte sich eine an der linken Seite der Wirbelsäule sitzende fluctuirende Geschwulst, annähernd von der Grösse eines Dreimarkstückes. Durch Punction und nachfolgende Spaltung wurde eine beträchtliche Menge eines mit Gasblasen vermischten, stark nach Chinolin riechenden Eiters entleert. Der Abscess hatte sich offenbar um eine Einstichsöffnung herum gebildet, obgleich die Canüle der Spritze vor dem jedesmaligen Gebrauch lege artis desinficirt worden war. Ich erhielt von dem Hunde noch einmal 320 ccm Harn, welche zufolge der Titration

4,6 % Harnstoff, also im ganzen 14,72 gr. Harnstoff enthielt.

Die bierbraune Färbung dieser Harnmenge liess vermuten, dass es sich um Tingirung mittels Gallenfarbstoffes handelte. Es stellte sich nun bei der Untersuchung zwar eine schwach gelbliche Färbung des zugesetzten Chloroforms ein, die Rosenbach-Gmelin'sche Probe fiel jedoch negativ aus. Auffallend war der bedeutende Eiweissgehalt des Harnes; da auch die Heller'sche Blutprobe positiv war, so darf man wohl aus diesen letzten beiden Befunden auf eine tiefgehende, durch das Chinolin verursachte Affection der Nieren schliessen. Bemerkt sei noch, dass der Hund durch die Wirkung der Chinolininjectionen, indem sie die Fresslust herabsetzten und das Tier zum Erbrechen zwangen, nahezu die Hälfte seines Gewichtes eingebüsst hatte.

Der schwarze Hund erhielt zum ersten Mal am Abend des 29. III. eine subcutane Injection von 5 ccm Chinolinchlorhydrat, also die beträchtliche Dosis von 0,4 gr. Chinolin. Nachdem ihm noch an den beiden folgenden Tagen eine gleiche Dosis, im Ganzen also 1,2 gr. einverleibt worden war, stellten sich auch bei ihm die heftigsten Reactionserscheinungen ein. Er frass keinen Bissen mehr, lag apathisch in einem Winkel seines Käfigs, reagirte auf Anrufen nicht, auf Insulte nur sehr wenig; der Boden des Käfigs war mit erbrochenen Schleimmassen bedeckt und durch den anhaltenden Speichelfluss des Tieres verunreinigt. Harn hatte der Hund seit vier Tagen noch nicht entleert. Erst am fünften Tage fanden sich in der Schale 127 ccm Harn. Ich analysirte diese Harnmenge mit folgendem Ergebniss: 0,3 % Chlornatrium und 5,37 % Harnstoff, in 127 ccm Harn mithin 0,38 gr. Chlornatrium und 6,81 gr. Harnstoff. Wegen des andauernden Collapses konnte ich dem Hunde am folgenden Tage kein Chinolin geben. Das

Tier schien wie betäubt, konnte sich nicht auf den Beinen halten und die Reactionsbewegungen gegen Insulte trugen einen unbeholfenen Charakter. Gegen Abend zählte ich bei dem Hunde 138 Pulse in der Minute, das Thermometer zeigte 38,4 °. Auch am folgenden Tage hatten Puls und Temperatur ganz die gleiche Höhe. Nach einer Pause von drei Tagen injicirte ich dem Hunde neuerdings 0,4 gr. Chinolin, und zwar an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die gleiche Dosis. Die stürmischen Reactionserscheinungen stellten sich ärger als je ein, und das Allgemeinbefinden des Hundes zeigte sich derartig alterirt, dass das Tier dem Verenden nahe schien. Am zweiten Injectionstage erhielt ich von demselben noch 290 ccm Harn von tief dunkelroter Farbe. Die Titration ergab: 0,95 % Chlornatrium und 4,3 % Harnstoff, in 290 ccm Harn mithin 2,75 gr. Chlornatrium uud 12,47 gr. Harnstoff. Als Grund der tiefburgunderroten Färbung dieses Harnes liess die Heller'sche Probe einen sehr hohen Blutgehalt erkennen. Da weiterhin ein Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium einen dichten Albuminniederschlag bewirkte, so darf man wohl auch bei diesem Hunde einen deletären Einfluss des Chinolins auf das Nierenparenchym annehmen, um so mehr als sich die gleichen Erscheinungen auch bei dem kleineren gelben Hunde gezeigt hatten. Erwähnt sei noch, dass das Tier erheblich an Gewicht verloren hatte und sich nur sehr langsam wieder erholte.

Bevor ich die vier Harne des gelben Hundes auf Chinolin bezw. auf das Stoffwechselproduct des Chinolins untersuchte, brachte ich dieselben zusammen und titrirte diese 1024 ccm auf ihren Durchschnittsharnstoffgehalt. Das Resultat dieser Analyse differirte von dem aus den angeführten Einzeltitrationen berechneten Procentgehalt von 3,9 % um 0,2 %, es betrug nur 3,7 %. Diese kleine Differenz findet wohl ihre Erklärung darin, dass

bei den Einzeltitrationen der Chlorgehalt berücksichtigt wurde, bei der Titration der vereinigten Harne jedoch nicht. Der Hund hatte demnach in 1024 ccm Harn im Ganzen 38,9 gr. Harnstoff ausgeschieden.

Der leichteren Uebersichtlichkeit halber sind die bei den einzelnen Analysen ermittelten Werte für den %-Gehalt der Harne an Chlornatrium und Harnstoff in der angefügten Tabelle zusammengestellt.

% NaCl	% Harnstoff	% NaCl	% Harnstoff
0,15	3,1	2,36 !	2,02
0,73	1,67	1,2	3,1
0,86	1,31	1,09	4,6
0,58	4,1	0,8	4,6
0,51	1,5	0,75	1,95
1,04	3,0	—	4,6
0,82	3,7	0,30	5,37
2,0 !	3,8	0,95	4,3

Dass die Analysen ein Bild von dem täglichen Stoffwechsel weder geben können noch sollen, wurde bereits bemerkt. So viel aber ist aus diesen Zahlen zu entnehmen, dass nach Chinolindarreichung die Zusammensetzung des Harns ganz ausserordentlich schwankt und dass — hieraus zu schliessen — der Stoffumsatz im Tierkörper ganz unregelmässig verläuft.

Da sich in den bisherigen Harndestillaten Chinolin als solches noch nicht hatte nachweisen lassen, vielleicht deshalb, weil dasselbe als salzsaures Salz, wie es gegeben worden war, in den Harn unverändert überging und in dieser Verbindung bei der Destillation des Harnes von dem Dampfstrom nicht mitgerissen wurde, so setzte ich der oben erwähnten Harnmenge 20 ccm

Natronlauge zu, um das Chinolin aus seiner Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure frei zu machen, liess Wasserdampf einströmen und destillirte den Harn so in alkalischer Lösung. Das Destillat fing ich in Salzsäure auf und brachte es auf dem Wasserbade zur Trockne. Der reichliche Rückstand wurde hierauf mittels heissen Alkohols extrahirt und kalt filtrirt. Der Filterrückstand entwickelte mit Aetzkalk erhitzt Ammoniakdämpfe und bestand lediglich aus Chlorammonium. Nachdem der Alkohol des Filtrats auf dem Wasserbade verjagt war, wurde der Rückstand mit wenig heissem Alkohol wieder aufgenommen und nochmals kalt filtrirt. Der Filterrückstand, mit Natronlauge betupft, liess NH_3 entweichen; er bestand ebenfalls nur aus Salmiak. Das Filtrat wurde eingedampft und der nunmehrige Rückstand mit conc. Aetzkali betupft: Chinolingeruch trat dabei nicht auf. Die Substanz wurde nun in den Scheidetrichter gebracht und mit Aether ausgeschüttelt, wobei sich der Äther stark gelb färbte. Nach Verdunstung desselben blieb auf dem Uhrglas ein Körper zurück, von characteristischem, angenehm aromatischem Geruch und öliger Consistenz. Am Rande des Glases erschienen unter der Loupe vereinzelte schwach gelblich gefärbte Krystalle.

Nachdem obengenannte Harnmenge in alkalischer Lösung destillirt war, wurde sie mittels verdünnter Schwefelsäure neutralisirt und nach einer weiteren Zugabe von je 5 ccm conc. Salzsäure auf 100 ccm Harn nunmehr in saurer Lösung mit Wasserdampf behandelt. Das schwach milchig getrübte Destillat wurde in Ammoniak aufgefangen, auf freiem Feuer eingeengt und auf dem Wasserbade nahezu zur Trockne gebracht.

Der an Menge sehr geringe Rückstand konnte nur auf das etwaige Vorhandensein von Phenolen geprüft werden und zwar mittels Eisenchlorid, durch Zusatz von Bromwasser und mit Millon's Reagens; alle drei Proben

fielen jedoch negativ aus. Ebenso wenig war ich im Stande, aromatische Oxysäuren nachzuweisen. Es fehlten im Harn also diejenigen Substanzen, welche wir als Producte der Eiweissfäulniss ansehen, und man darf vielleicht vermuten, dass nach Chinolineingabe auch bei den Zersetzungsprocessen im Darm die eminent fäulnisswidrige Wirkung der Base sich geltend macht. Ob diese Vermutung begründet ist, habe ich nicht mehr entscheiden können, da meine weiteren bereits in Angriff genommenen Versuche vorzeitig abgebrochen werden mussten.

Die von dem schwarzen Hunde erhaltenen beiden Harnmengen, 127 ccm + 290 ccm, untersuchte ich in derselben Weise auf Chinolin bezw. dessen Spaltungsproducte. Nach Zusatz von Natronlauge wurde der Harn mit Wasserdämpf behandelt und das in HCl aufgefangene Destillat eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig destillirtem Wasser aufgenommen, nach Zusatz einiger ccm concentrirten Aetzkalis in den Scheidetrichter gebracht und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Auch diesmal färbte sich der Aether deutlich gelb. Nach Verdunsten desselben verblieb auf dem Uhrglase der schon öfter erwähnte basische Körper zurück, der sich durch einen charakteristischen honigartigen Geruch auszeichnet. Auch diesmal liess die Loupe zweigähnliche gelblich gefärbte Krystalle erkennen, welche leider nicht in der nötigen Menge vorhanden waren, um sie umkrystallisiren und durch Reactionen und Elementaranalyse ihre chemischen Eigenschaften und ihre Zusammensetzung feststellen zu können. Immerhin glaubte ich über den Verbleib des Chinolins so viel ermittelt zu haben, dass ich bei der nächsten Versuchsreihe, wenn sie mir eine hinreichende Menge Chinolinharn lieferte, hoffen konnte, über diesen stets wieder angetroffenen basischen Körper Aufklärung zu gewinnen.

Für die beabsichtigten neuen Versuche entschloss ich mich, die Application des Chinolins durch subcutane Injection zu verlassen und wieder zu der Darreichung des Mittels in Gestalt keratinirter Pillen überzugehen, und zwar, weil ich inzwischen sehr gut zubereitete Keratinpillen *), welche von verdünnter Salzsäure nicht angegriffen wurden, erhalten hatte. Ferner stellte ich statt der bisher benutzten kleinen Hunde einen grossen Hund von etwa 40 Kilogr. Körpergewicht als Versuchstier ein. Um ihm das Chinolin einzuverleiben, brauchte ich die Pillen nur mit gehacktem Pferdemuskelfleisch zu umhüllen und ihm den Bissen vorzulegen: er verschluckte ihn dann, ohne zu kauen. An drei auf einander folgenden Tagen gab ich dem Hunde auf diese Weise täglich je 0,4 gr. Chinolin, im ganzen also 1,2 gr. Die Dose schien das Befinden des grossen Tieres nicht im geringsten zu alteriren, der Hund blieb in seinem Käfig ziemlich lebhaft, reagirte sofort, wenn er angerufen wurde, und frass seine Futterration stets vollständig auf. Er entleerte in den ersten drei Versuchstagen etwa $1^1/_2$ Liter Harn.

Nach meinen früheren Erfahrungen war der Anfang der neuen Versuchsreihe überraschend günstig. Leider aber sollte ich über den Anfang nicht hinauskommen. Ich erkrankte und verfiel in eine schwere Pleuritis, und die Folgezustände der überstandenen Krankheit geboten mir für längere Zeit experimentelle chemische Arbeiten ganz zu meiden. Die Fortführung der begonnenen Untersuchung über das Schicksal des Chinolins im Tierkörper musste Anderen überlassen bleiben.

---

*) Die Keratinpillen waren von Herrn Apotheker Mielck in Hamburg hergestellt worden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. J. Rosenthal, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, sowie Herrn Dr. O. Schulz für die liebenswürdige Unterstützung bei Ausführung derselben auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.